

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE **243** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Charles GIRARD

Né le 24 Février 1907 à Draguignan (Var)

ÉTUDE

SUR

L'HÉRÉDITÉ DES TUMEURS
MALIGNES

Président : M. Ch. ACHARD, professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1934

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Charles GIRARD

Né le 24 Février 1907 à Draguignan (Var)

ÉTUDE

SUR

**L'HÉRÉDITÉ DES TUMEURS
MALIGNES**

Président : M. Ch. ACHARD, professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1934

LE DOYEN : G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBE.
Clinique des maladies des enfants	LEREBoullet.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIER.
	MARION.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Leon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) Pathologie médicale.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROCC..... Pathologie chirurgicale
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA..... Pathologie médicale.
 CHABROL..... Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 DONZELOT.... Pathologie médicale.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 GATELLIER... Pathologie chirurgicale
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENEAU.. Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino Laryng.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBE (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUEJOUL. Obstétrique.

MM-

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF..... Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 QUENU..... Pathologie chirurgicale
 RICHEL..... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
 SEZARY..... Dermatologie et syphiligraphie.
 TROISIÈRE..... Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) ... Pathologie médicale.
 VELTER..... Ophtalmologie.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale
CHIRAY	Clinique médicale.	GUENIOT	Clinique obstétricale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL ...	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER..	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.....	Education Physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE :

MES ARRIÈRE GRANDS PÈRES

DOCTEUR PAULIN GIRARD 1794-1845

DOCTEUR JEAN-ANTOINE AUGIER 1817-1891

MES GRAND'PERES

DOCTEUR CHARLES GIRARD, (1836-1923)

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE DE LA FACULTÉ
DE MONTPELLIER

CHIRURGIEN DE L'HOTEL DIEU DE DRAGUIGNAN

DOCTEUR GONZAGUE AUGIER (1851-1917)

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PROFESSEUR DE CLINIQUE INFANTILE ET D'ANATOMIE

PATHOLOGIQUE A LA FACULTÉ LIBRE DE LILLE

DOYEN DE LA FACULTÉ LIBRE DE MÉDECINE DE LILLE

A MES ONCLES

DOCTEUR DOMINIQUE AUGIER (1881-1930)

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE LILLE

CHIRURGIEN EN CHEF DE L'HOPITAL SAINT-YVES
DE RENNES

DOCTEUR LEON VOUTERS (1878-1926)

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

A LA FACULTÉ LIBRE DE MÉDECINE DE LILLE

A MON PÈRE

DOCTEUR JOSEPH GIRARD
CHIRURGIEN HONORAIRE DE L'HOTEL DIEU
DE DRAGUIGNAN

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. ACHARD
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DE L'HOPITAL COCHIN
SECRÉTAIRE PERPÉTUEL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qui nous a fait le grand
honneur de présider cette thèse.
Hommage très respectueux.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE PARIS

Monsieur le Professeur SERGENT
Médecin de l'Hôpital Broussais

Monsieur le Professeur GOSSET
Chirurgien de l'Hôpital de la Salpêtrière

Monsieur le Professeur NOBÉCOURT
Médecin de l'Hôpital des Enfants malades

Monsieur le Professeur FIESSINGER
Médecin de l'Hôpital de la Charité

Monsieur le Professeur LEGUEU

Monsieur le Professeur Agrégé CADENAT
Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière

Monsieur le professeur agrégé LIAN
Médecin de l'Hôpital Tenon

Monsieur le Docteur CATHALA
Accoucheur de l'Hôpital Saint Louis

Monsieur le Professeur TERRIEN
Ophtalmologiste de l'Hôtel Dieu

Monsieur le Docteur MONTHUS
Ophtalmologiste des Hopitaux

Monsieur le Professeur agrégé VELTER
Ophtalmologiste de l'Hôpital des
Enfants malades

Avant-Propos

Le problème de l'hérédité semble avoir été abandonné des médecins depuis une cinquantaine d'années. Sous l'influence des doctrines pastoriennes l'étiologie microbienne des maladies est venue au premier plan des préoccupations. Lorsqu'on s'est occupé d'hérédité, on ne l'envisageait que sous l'angle de l'infection. Actuellement encore lorsqu'on parle d'hérédité à un médecin, il pense immédiatement à la transmission de la syphilis ou de la tuberculose des parents aux descendants. Or, cette transmission n'est pas de l'hérédité, c'est l'infection du fœtus par un microbe pathogène hébergé par un des parents, généralement la mère.

Les travaux de Mendel, approfondis par l'Ecole américaine, nous ont montré ce qu'était réellement l'hérédité et en ont élucidé même le mécanisme. Nous savons qu'il s'agit surtout de la transmission des caractères du parent au descendant, transmission qui est déterminée dès la constitution de l'œuf par l'apport paternel et maternel. On sait que le nombre des chromosomes des cellules sexuelles mûres est la

moitié de celui des cellules somatiques. Au moment de la fécondation le spermatozoïde et l'ovule s'unissent et, chacun contenant n chromosomes, les deux cellules sexuelles ensemble donneront $2n$ chromosomes, c'est-à-dire le nombre caractéristique pour les cellules somatiques de l'espèce.

Tel est en gros le mécanisme de l'hérédité mendélienne qui, d'ailleurs, sera développé dans un des chapitres de ce travail.

L'application des acquisitions concernant l'hérédité mendélienne à la pathologie est encore tout à fait à ses débuts. Nous verrons également quelles sont les difficultés considérables que l'on rencontre au cours de ce travail.

En envisageant l'hérédité des tumeurs malignes, ces difficultés concernant la génétique se doublent encore de celles qui découlent de l'ignorance dans laquelle nous nous trouvons quant à la nature exacte des tumeurs malignes.

Il nous a semblé cependant qu'il existait quelques données valables qui méritaient une mise au point, d'autant plus que le problème de l'hérédité des cancers n'a pas été envisagé dans un travail d'ensemble depuis l'essor qu'a pris la génétique il y a une vingtaine d'années.

CHAPITRE PREMIER

Notions modernes sur l'hérédité

Les conceptions actuelles de l'hérédité et de ses modalités ont leur origine dans les travaux simultanés mais indépendants de deux botanistes : Ch. Naudin en France, et Grégor Mendel en Moravie, à Brno en 1865. Le premier étudiait l'hybridation, sur un certain nombre de plantes, soit entre espèces, soit entre variétés. Le second, au contraire, s'était limité à une seule plante « le pois » (*Pisum sativum*). Tous deux ont abouti aux mêmes conclusions, dont la plus importante est la disjonction de la nature mixte d'un hybride dans ses gamètes. Les divers tissus sont hybrides, les gamètes sont purs. Mais Mendel, grâce au matériel plus limité qu'il utilisait, grâce surtout à sa méthode de culture pure, et à une étude statistique approfondie des produits de ses croisements, a pu donner à ses résultats les mêmes que ceux de Naudin, une forme mathématique beaucoup plus démonstrative.

Il a pu également établir d'une manière rigoureuse

que, si les variétés qu'on croise, diffèrent par plusieurs caractères, chacun de ceux-ci se comporte dans le croisement d'une façon indépendante des autres, et comme s'il était seul.

Rappelons ces lois sur le cas le plus simple. Les pois sont un exemple excellent parce qu'ils se reproduisent par auto-fécondation ; le pollen est déposé sur le style avant l'éclosion. Pour expérimenter, on pollinise des fleurs encore fermées, avant la maturité de leurs propres étamines :

Soient deux variétés de pois, différant par un seul caractère, (couleur des fleurs, nature de l'albumem, amylacée, ou sucrée, hauteur des plantes etc...), et qui, cultivées séparément, pendant deux ans, comme Mendel avait eu la précaution de le faire se sont montrées rigoureusement constantes. Nous appellerons A et a les deux formes de caractère différentiel, et P la génération sur laquelle on opère le croisement. F1 et F2, Fp, les générations successives qui en sont issues (les graines de la génération P appartiennent donc à la génération F1).

1° On constate, dans la plupart des croisements que la génération F1 est uniforme et, en général, semblable à l'un des parents. Un des deux caractères différentiels A est dit *dominant* dans l'hybride (*loi de dominance*).

2° En laissant l'auto-fécondation se produire sur

les plantes F1, on obtient la génération F2, qui présente 75 % d'individus du type dominant A et 25 % chez lesquels réparaît l'autre caractère *a* qui est dit *récessif* (*loi de disjonction*).

Si, dans la génération F2, on croise entre eux les individus semblables, on voit que les récessifs *a* donnent indéfiniment 100 % de récessifs, qu'un tiers des F2 dominants A donnent de même indéfiniment 100 % de dominants, tandis que les deux autres tiers se disjoignent de nouveau en F3 en 75 % de dominants et 25 % de récessifs. La génération F3 traitée de même donnerait les mêmes résultats en F4. Tout cela s'explique parfaitement en supposant que dans une plante hybride, il y a disjonction de l'hybridité lors de la formation des gamètes, et que, pour l'un et pour l'autre sexe, il se forme, en nombres égaux, des gamètes du type paternel ou du type maternel, A ou *a*, (*loi de pureté des gamètes*). Dès lors, les combinaisons de gamètes se faisant au hasard, il doit se produire 25 % de combinaisons AA (dominants purs ou homozygotes) 25 % de combinaisons aa (récessifs purs, aussi homozygotes) et 50 % de combinaisons Aa (hybrides, hétérozygotes). Ces dernières en vertu de la loi de dominance, auront l'aspect A. Ce sont ces plantes qui, à la génération suivante, (par auto-fécondation) se disjoignent de la même façon, parce que les combinaisons de gamètes sont les mêmes

Les mêmes résultats ont été obtenus sur toutes les plantes et tous les animaux. Si l'on croise une souris blanche avec une souris grise, sauvage, de race pure, on a une première génération filiale, dont les individus sont tous colorés en gris. Le gris est donc dominant.

Si l'on croise entre eux les hybrides F1, la deuxième génération n'est plus uniforme, on a une disjonction des types parentaux : $1/4$ d'individus blancs, et $3/4$ d'individus gris.

P : gris $\times$ blancs.

F1 : tous gris.

F2 : $3/4$ gris + $1/4$ blancs.

L'étude de la génération F3 montre qu'il existe parmi les gris F2, deux catégories d'individus. Les souris grises étant croisées entre elles, $1/3$ donne des individus gris qui ne reproduiront jamais que des individus gris (dominants purs).

Les 2 autres tiers de souris grises croisées entre elles se redivisent à la troisième génération en $1/4$ de souris blanches et $3/4$ de souris grises.

Les souris blanches F2 croisées entre elles donnent indéfiniment des individus blancs, ce sont des récessifs purs.

La loi de dominance n'est pas absolument générale : les hybrides sont parfois différents des parents, et présentent un type intermédiaire. Quand on croise des Gueules de Loup rouge et ivoire, on a :

P : fleur rouge $\times$ fleur ivoire

F1 : 100 % de fleur roses

F2 : 25 % de fleur rouges.

50 % de fleur roses.

25 % de fleurs ivoires.

La loi de dominance est donc moins importante que celle de disjonction.

Lorsqu'on croise des individus ayant plus d'un caractère différentiel, chacun des couples de caractère contrastés se disjoint indépendamment des autres sauf dans des cas exceptionnels, sur lesquels nous reviendrons. Il en résulte que la généralité des caractères définissant l'individu peuvent être considérés comme des unités indépendantes qui se combinent et s'associent, suivant les probabilités de rencontre.

Weissmann représente ces unités comme des particules matérielles isolées dans le plasma germinatif, les « déterminants ».

La conception de Weissmann est aujourd'hui caduque, mais s'applique comme cadre aux théories mendéliennes, avec cette correction qu'il n'y a pas identité entre les caractères visibles et les particules matérielles appelées aujourd'hui les *gènes*.

Les caractères sont bien conditionnés par les gènes, mais un caractère peut exiger pour se manifester la présence de plusieurs gènes, et réciproquement un seul gène peut influencer plusieurs caractères.

De plus un caractère donné est susceptible de présenter plusieurs degrés résultant de la superposition de plusieurs gènes convergents de même nature : quand on croise des lapins à oreilles courtes avec des lapins à oreille longues, on n'a jamais qu'un certain nombre de longueurs déterminées. Certains gènes à l'état homozygote entraînent la mort. ce sont les gènes léthales (souris anoures).

Dans certains cas, les proportions théoriques ne sont pas obtenues dans les croisements : tout se passe comme si les caractères étaient transmis sans disjonction. Ces faits s'expliquent tout à fait bien dans la théorie qui localise les gènes dans les chromosomes. Cette théorie résulte des travaux de Morgan, et de son école sur la mouche du vinaigre, *Drosophila melanogaster*, qui ne possède que 4 chromosomes, et chez laquelle ces phénomènes d'association entre facteurs (linkage) sont particulièrement discernables. Ils sont arrivés à déterminer la répartition des gènes sur les chromosomes, et à en donner des schémas graphiques. Leur étude a montré de plus que la formule chromosomique varie pour le mâle et la femelle de la même espèce, l'un ou l'autre, suivant les cas ayant un chromosome dépourvu de gènes, le chromosome correspondant étant dit chromosomé sexuel, et portant un certain nombre de caractères variant avec le sexe. Il en résulte pour ceux-ci un

mode d'hérédité spécial, dit sex-linked, particulièrement important pour la pathologie.

Ce bref résumé de la conception actuelle du mécanisme de l'hérédité va nous permettre d'aborder la question, telle qu'elle se présente chez l'homme.

CHAPITRE II

L'hérédité mendélienne chez l'homme

Les lois de l'hérédité mendélienne sont d'une application si absolue dans l'ensemble des êtres vivants, que l'on ne saurait conserver de doutes sur leur valeur dans le cas de l'espèce humaine. Un très grand nombre de faits montrent, en effet, qu'il y a chez l'homme tout un ensemble de caractères normaux ou pathologiques, qui sont transmis conformément à ces lois.

Mais il importe de faire remarquer dès maintenant que jamais une observation faite sur l'homme ne pourra présenter les mêmes garanties rigoureuses, qu'une expérience de génétique.

On n'aurait jamais pu faire découler les lois de Mendel d'une étude portant sur un matériel humain. On raisonne ici par analogie, et c'est parce qu'on les voit vérifiées ailleurs constamment, qu'on arrive à identifier les faits qui en sont la traduction plus ou moins apparente.

Il faut bien se rendre compte que les méthodes d'investigation sont immédiatement modifiées dès que l'on s'attaque au problème de l'hérédité chez l'homme. La rigueur de ces lois n'a pu être constatée que par des observations portant sur une multitude d'individus répartis en de nombreuses générations successives. Or la Génétique est une des dernières-nées parmi les sciences modernes, et ce seul fait suffit à expliquer les différences. Chez l'homme, la reproduction est lente, on n'a pu encore suivre qu'un très petit nombre de générations, même dans les cas les plus favorables, qui sont la très grande exception. De plus, la fécondité d'un couple humain, même parmi les plus prolifiques (et encore ceux-ci se raréfient-ils), ne peut en rien se comparer à celle des autres animaux. De plus, chez l'homme, un très grand nombre de caractères se comportant comme héréditaires, semblent devoir être rapportés à des facteurs multiples, ce qui vient encore compliquer l'interprétation des résultats.

Enfin, ici il n'est pas possible d'expérimenter, et la paternité peut toujours être mise en doute.

Ces restrictions faites, nous nous proposons de passer en revue un certain nombre de cas intéressants au point de vue de la pathologie où les caractères distinctifs semblent se transmettre suivant les lois de l'hérédité alternative.

Le nombre des chromosomes a été étudié par de Winiwarter : L'homme en a 47 (X0), la femme 48 (XX) le mâle comme chez tous les mammifères est donc hétérogamétique. Painter a trouvé 48 chromosomes dans les 2 sexes, chez les blancs et chez les nègres. Oguma et Kihara, sur des Japonais, trouvent 47 chez le mâle, et 48 pour la femelle. Ces résultats discordants n'ont rien de surprenant, car la numération des chromosomes devient très difficile, dès que le nombre de ceux-ci s'élève.

Les faits généraux sont les croisements entre races. Or, il n'y a aucune race qui soit pure dans les pays de civilisation. Le meilleur matériel pour l'étude de l'hérédité humaine serait les castes de l'Inde, les populations insulaires. Le croisement entre races très dissemblables est toujours fécond, et les F1 marquent la prédominance d'une race sur l'autre. On a, jusqu'ici, admis qu'il n'y avait pas disjonction, que l'hérédité humaine était blending, tendant vers un type moyen constant avec dilution du pigment. Cette idée est contestée depuis quelques années : la disjonction existerait, mais portant sur une portion seulement des caractères : couleur de la peau, forme du nez, etc. On cite à cet égard la population des îles Pitcairn.

On a appliqué la méthode mendélienne à l'étude des groupes sanguins, et on a été amené à considérer les agglutinogènes comme des récessifs. Les possi-

bilités de combinaisons des facteurs sont susceptibles de donner des indications précieuses pour la recherche de la paternité.

Les jumeaux vrais sont toujours du même groupe.

Certains faits particuliers d'hérédité sont dus à des particularités anatomiques, ou physiologiques. Pour une même anomalie, l'étude d'une famille conduit à la considérer, tantôt comme un caractère dominant, tantôt comme un caractère récessif. La taille doit tenir à un phénomène mendélien, en particulier le nanisme (achondroplasique ou ateleiotique).

Il en est de même pour les anomalies du squelette, des membres, brachydactylie, syndactylie, hexadactylie, etc... Farabée a étudié une famille de Pensylvanie au point de vue de la brachydactylie. Le caractère est dominant, les enfants des individus anormaux donnant 50 % de chaque type, quand ces individus anormaux sont mariés avec des individus normaux. La brachydactylie remonterait jusqu'au temps de Guillaume le Conquérant, avec une branche collatérale en Angleterre, qui comprend également 50 % de brachydactylie. C'est le premier cas d'hérédité mendélienne démontrée chez l'homme.

On peut citer aussi l'ostéopsathyrosis, l'absence de clavicule avec anomalie du crâne, la perforation des pariétaux par défaut d'ossification, l'existence d'une petite dépression du frontal, l'absence d'incisives.

La couleur de l'iris et des cheveux, (avec ses nombreuses anomalies : albinisme, blanchiment précoce, mèches blanches, etc...) relève aussi de caractère mendéliens, conditionnés par des facteurs multiples

Le daltonisme se comporte comme un facteur récessif, siégeant sur le chromosome X. Soit X_d le chromosome qui contient le gène. Si un homme daltonien épouse une femme normale, on a un fils normal, et une fille en apparence normale aussi.

$$\begin{array}{ccccccc} P & X_dY & \times & XX \\ F1 & X_dX & & XY \end{array}$$

Si la fille en apparence normale épouse un homme normal, on aura une deuxième génération filiale F2 comprenant des filles toutes normales, et des fils, dont la moitié sont normaux, et les autres daltoniens.

$$X_dX \quad X_dY \quad XX \quad XY$$

Fils daltoniens. Fils normaux.

Plusieurs maladies des yeux relèvent d'un mécanisme mendélien plus ou moins net. L'héméralopie a été surtout étudiée sur l'exemple célèbre de la famille Nougaret de Montpellier, dont on a le pedigree complet, portant sur 10 générations, et sur 2.116 personnes. L'anomalie se comporte dans cette famille comme dominante, ailleurs, elle est sex-linked. La rétinite pigmentaire est également liée au sexe. On cite encore la cataracte congénitale, l'aniridie, le colobome, l'ectopie du cristallin.

De nombreuses maladies de la peau : ichtyose, certains cas de kératose palmo-plantaire congénital, porokeratosis, certaines formes de psoriasis, l'épidermolysis bulleux paraissent appartenir au groupe de maladies dominantes.

On donne également comme héréditaire, la myopathie, type facio-scapulo-huméral de Landouzy-Dégérine, certaines formes de dégénérescence nerveuse avec ataxie, certaines formes de diabète sucré. L'existence de diabètes héréditaires n'est pas exclusive de celle de diabètes acquis, le même phénotype, la glycosurie, pouvant relever de facteurs héréditaires, ou de facteurs actuels.

L'hémophilie est également une maladie héréditaire, liée au sexe, qui a été beaucoup étudiée. Il peut sembler intéressant de donner le détail du mécanisme de transmission :

1° La maladie se rencontre surtout chez les hommes, elle est récessive.

Si un homme hémophile épouse une femme saine, tous les enfants seront sains en apparence. Les fils le seront définitivement — les filles saines en apparence, mariées à des hommes sains, purs, auront des filles saines, mais une partie de leurs fils seront malades. Il semble donc que la maladie ne se rencontre que dans le sexe mâle, et soit transmise exclusivement par les filles.

1° Le père malade a la formule $Xm-0$. la mère saine sera XX .

P. $XX \times Xm-0$.

F1 XXm : filles saines, porteuses de m.
 $X0$: fils sains définitivement.

2° Si les filles XXm , porteuses de maladies, épousent un homme sain $X0$, on aura le résultat suivant :

F1 $XXm \times X0$

F2 XX = filles saines pures

$X0$ = fils sains purs

XmX = filles saines porteuses de mal.

$Xm0$ = fils malades.

On comprend ainsi que la maladie réapparaisse dans la moitié des descendants mâles.

3° Si une fille ayant eu un père malade, il est : de formule XXm , épouse un homme malade $Xm0$, on constate que la moitié des filles et des garçons, sont malades, l'autre moitié étant formée d'individus sains.

P $X-Xm$: $Xm0$

F1 $X-Xm$: femelles saines, porteuses de mal.

$Xm Xm$: femelles malades.

$X0$: fils sains.

$Xm0$: fils malades.

4° Si une de ces filles malades, née d'une semblable union, épouse un homme sain, tous ses fils seront malades, et toutes ses filles saines, mais porteuses de maladie.

P $X_m X_m \times X_0$

F1 $X-X_m$: filles saines porteuses de maladie

X_{m0} : fils malades.

5° Si enfin une fille malade X_m-X_m épouse un homme malade, tous leurs enfants seront malades :

P $X_m X_m \times X_{m0}$

F1 X_m-X_m : filles malades.

X_{m0} : fils malades.

On peut y ranger aussi certaines maladies du métabolisme, tenant probablement à l'absence d'un ferment : cystinurie, alcaptonurie.

Maladies allergiques : rhume des foins, asthme, hypersensibilité à certaines odeurs, bec de lièvre, (quelquefois non syphilitique) surdi-mutité, anomalie des dents.

Maladies mentales et épilepsie. Des exemples très significatifs sont fournis par des jumeaux vrais, vivant dans des milieux différents, et qui, vers le même âge, présentent la même folie.

Suivant les familles, la même anomalie héréditaire peut correspondre à un gène agissant de façon différente.

D'où le danger des unions consanguines : une tare récessive *a* ne se manifestant pas à l'état hétérozygote peut apparaître dans les descendants de cousins :

P. *Aa* x *Ac*

F1 *AA* + *2Aa* + *aa*

CHAPITRE III

Observations chez l'homme

Le cancer est considéré depuis déjà longtemps comme une maladie héréditaire, et cette théorie a encore aujourd'hui de nombreux partisans.

Ceux-ci se basent pour la soutenir sur deux catégories d'arguments, les uns d'ordre clinique, les autres d'ordre expérimental.

Nous nous sommes proposés de passer en revue les uns et les autres, envisageant plus particulièrement un certain nombre de faits expérimentaux, qui n'ont jamais encore été inclus dans une étude d'ensemble.

L'étude clinique de l'hérédité du cancer présente de grandes difficultés, en plus des difficultés inhérentes à toute recherche d'hérédité mendélienne chez l'homme, comme nous l'avons montré dans le chapitre précédent.

C'est qu'en effet, nous n'avons presque jamais de données exactes sur l'hérédité pathologique des indi-

vidus examinés, Dans toutes les classes de la société indifféremment, il est très rare que les malades puissent indiquer exactement les causes de la mort de leurs ascendants. Certains ne reconnaissent que le diagnostic donné à la famille, qui peut pour de multiples raisons psychologiques, ne pas correspondre rigoureusement à la vérité. D'autres tenant le cancer pour une des maladies estimées dommageables à la réputation de la famille, n'avoueront jamais qu'il y a eu des cancéreux dans leur ascendance.

De plus, il y a encore quelques années, le départ entre tumeurs vraies, et néoformations inflammatoires ne se faisait pas toujours exactement, d'où une cause d'erreurs supplémentaires dans l'interprétation des faits de statistiques.

Malgré toutes ces considérations qui doivent montrer avec quelle prudence il faut avancer dans cette voie, l'hérédité du cancer a des partisans très convaincus, qui s'appuient sur des observations, dont quelques-unes sont impressionnantes.

Broca a publié une étude généalogique portant sur 4 générations d'une même famille :

1^o génération : la mère meurt d'un cancer du sein.

2^o génération : 4 filles qui meurent de cancer (deux du foie, deux du sein).

3^o génération : 18 enfants, dont dix meurent du cancer.

Letulle a également donné le pedigree d'une famille dont 5 membres, en l'espace de 3 générations succombèrent à un épithélioma de l'appareil génital.

On a une statistique de Jayle, qui porte sur 36 familles cancéreuses, parmi lesquelles il a pu observer 20 fois la transmission de la tumeur affectant la même localisation.

Auvray a communiqué à l'Académie de Médecine un certain nombre de cas intéressants.

1° Grand-mère morte à 70 ans : cancer du colon.

Père mort à 65 ans : cancer du rectum.

Fils mort à 54 ans : cancer du rectum.

2° Arrière Grand-mère, petite fille et arrière petite fille : cancers de l'ovaire.

3° Femme morte à 89 ans : cancer du corps de l'utérus.

Fille morte à 69 ans : cancer du corps de l'utérus.

Petite-fille morte à 62 ans : cancer de l'utérus.

Arrière petit-fils mort à 54 ans : cancer du rectum.

De ces trois séries de faits, l'hérédité du cancer est manifeste, s'exerçant sur plusieurs générations successives, et frappant le même organe.

Cette conception a aussi des partisans hors de France.

En Angleterre, Roger Williams, qui la soutient, a fourni des statistiques d'allure très convaincante : Il a observé 278 cas, dont 136 cas de cancers du sein,

et 142 cas de cancers de l'utérus. Pour les cancers du sein, il a trouvé une hérédité cancéreuse 33 fois, ce qui représente 28,2 % des cas. Pour les cancers de l'utérus envisagés dans cette statistique, la proportion est un peu plus faible : 19,7 %.

A l'Institut du cancer d'Amsterdam, W.F. et C.Ph. Wesselink ont publié des statistiques qui concluent également en faveur de l'hérédité du cancer. Ces statistiques portent sur 258 femmes, atteintes du cancer du sein, dont 76 auraient eu des parents cancéreux ; et parmi ceux-ci il y aurait eu déjà 30 cancers du sein. En poussant leurs investigations, ils affirment que, parmi les 30 familles, le cancer du sein avait existé chez 40 autres membres :

— Grand-mères	: 3
— Mères	: 9
— Tantes	: 10
— Sœurs	: 17
— Cousines	: 1

W. F. Wesselink et Ch. P. Wesselink concluent donc à une hérédité supplémentaire de l'organe atteint.

Ils donnent comme autre exemple du même fait une statistique de 274 femmes soignées pour cancers de l'utérus, dont 66 avaient des parents cancéreux, parmi lesquels 42 femmes. Parmi ces 42 femmes, 24 avaient également un cancer de l'utérus, 6, seulement,

avaient un cancer de l'estomac, et 4 un cancer du sein.

Par contre ces auteurs n'ont pas retrouvé cette hérédité de localisation pour les cancers de la bouche, où jouerait essentiellement le facteur irritation directe.

Léo Loeb a conclu de ses recherches, que, chez l'homme, il y a probablement 1 ou plusieurs facteurs qui sont transmis héréditairement, et qui déterminent l'intensité de la tendance du développement du cancer. Dans bien des cas, cette tendance semble avoir été égalisée par les croisements entre races. Mais, en Norvège, on trouve cependant des différences marquées entre les tendances au cancer des différentes races.

Strong cite une famille à cancer, dont il a tracé le pedigree au cours de 6 générations. Il conclut que la transmission correspond à un caractère récessif, mais son raisonnement pourrait être repris.

Pearle a donné le cas d'une famille comprenant 8 cancéreux en 3 générations, représentant une fréquence 196 fois plus forte que la moyenne des statistiques.

Il a examiné également 816 cas traités au Johns Hopkins hôpital de Baltimore, où l'existence de la tumeur maligne a été vérifiée par l'autopsie. Selon lui, le cancer serait plus fréquent chez les individus de couleur.

Manson a publié en 1928 un exemple très frappant de sarcome héréditaire. Une mère meurt d'un lymphadénome au côté gauche du cou, à l'âge de 29 ans.

Son mari était normal. Sur les 3 fils, l'un (C) est mort à 16 ans d'un lymphadénome au côté gauche du cou, et un autre (T), à 19 ans après deux opérations pour un sarcome ayant la même localisation. La grand-mère paternelle avait deux sœurs qui moururent d'un cancer du sein à un âge avancé. On pourrait donc penser qu'il a en jeu deux facteurs, dont l'origine est différente. Cependant il y a des preuves cliniques, et microscopiques que l'affection était la même dans les 3 cas, la mère et les 2 fils. L'étude anatomique des tumeurs a montré la même structure histologique, et la même position.

C..., était né alors que sa mère était déjà atteinte T..., était beaucoup moins en rapport avec C..., (qui fut atteint avant lui) que n'importe quel autre membre de la famille, particulièrement le troisième frère, qui était constamment avec C..., mais resta normal. La transmission directe semble donc tout à fait évidente ici.

Cette observation en rappelle quelques autres, déjà anciennes, où la transmission directe était aussi nette:

1° Une femme meurt de carcinomatose, quelques jours après son accouchement. L'enfant ne tarde pas à succomber. L'autopsie montre à l'intérieur de la cavité péritonéale du nourrisson des masses encéphaloïdes. (Lebert.).

2° Un enfant de 3 ans meurt avec des signes de

méningite. A l'autopsie, on trouve un sarcome du cerveaulet. La mère avait été opérée avant la naissance d'un sarcome au cou. (Peabody).

3° Une femme atteinte de carcinome généralisé, meurt après son accouchement. Le nouveau-né meurt bientôt, et il avait une tumeur du genou.

Nous nous proposons, dans un chapitre ultérieur, de faire l'étude critique de ces observations et statistiques, et de voir quelles conclusions on peut en tirer dans l'esprit de la génétique moderne.

CHAPITRE IV

Observations chez les animaux

Jusqu'à la fin du XVIII^e siècle, on a considéré le cancer comme une affection propre à l'espèce humaine.

Au début du XIX^e siècle, on reconnaît l'existence du cancer chez les animaux, et Dupuy, de l'Ecole d'Alfort, publie en 1817 une première étude sur les tumeurs des animaux domestiques, mais il ne semble pas avoir bien distingué les tumeurs bénignes ou malignes.

Depuis cette époque, les recherches poursuivies dans les Ecoles vétérinaires ont montré la très large diffusion du cancer dans toute la série animale, et ouvert à la recherche expérimentale un champ très vaste.

On a constaté la formation de cancers spontanés chez un très grand nombre d'espèces ; les animaux domestiques ont été particulièrement étudiés ; les

rongeurs aussi. On a pu observer des cancers chez les animaux sauvages, les oiseaux, chez les animaux à sang froid, et même chez les invertébrés.

Tous les auteurs sont d'accord actuellement pour admettre l'identité absolue du cancer de l'homme et de celui des animaux ; siège également varié ; mêmes caractères anatomo-pathologiques, même pathogénie, même évolution, même généralisation.

L'étude du cancer des animaux, surtout dans ses formes les plus récentes, est susceptible de fournir des données extrêmement intéressantes au point de vue de l'hérédité des tumeurs chez l'homme.

En effet, les animaux, à vie généralement plus courte que celle de l'homme, permettent d'étendre l'observation des lignées où l'on constate la réapparition des tumeurs, à un nombre plus élevé de générations. Les portées sont plus nombreuses, ce qui multiplie d'autant l'intérêt. Enfin, et surtout l'expérimentation est possible.

Un certain nombre d'observations concernent l'apparition de tumeurs spontanées dans des lignées d'animaux de laboratoire : souris et rats.

Borrel a gardé pendant 2 ou 3 ans des lignées provenant de mères cancéreuses, et bien que celles-ci se soient abondamment multipliées, il n'a pas pu constater, dans son élevage, l'apparition de tumeurs spontanées. Les résultats de Bashford ne sont pas

concluants, mais il a poursuivi ses recherches sans des méthodes assez précises. On trouve des faits plus intéressants dans les travaux de Tysser, qui ont montré que certaines races de souris ont une plus grande aptitude à présenter des cancers, mais il n'a étudié qu'un trop petit nombre d'animaux.

Lathrop et Léo Loeb, puis L. Loeb seul, ont étudié des lignées de souris, comprenant un total de 12.000 souris femelles. Il conclut que la proportion des cancers de chaque lignée est caractéristique et se transmet héréditairement aux générations successives, généralement avec une surprenante régularité. Le pourcentage de sensibilité varie dans les différentes lignées de 0 à presque 100 % .

Le pourcentage des tumeurs peut également varier à l'intérieur d'une lignée, suivant :

1° La décroissance de la fécondité, et l'affaiblissement général à la suite de trop nombreux croisements réciproques.

2° La sélection inévitable qui se produit dans la lignée elle-même.

L'âge auquel la tumeur apparaît est aussi caractéristique de différentes lignées, et les différences sont transmises. Dans les lignées où les tumeurs sont très nombreuses, elles apparaissent généralement plus précocement.

Les recherches les plus importantes sur les tumeurs

spontanées chez les souris, sont celles de Miss Slye, qui, en 17 ans, a étudié plus de 34 000 animaux. Elle a eu des lignées qui ont produit régulièrement 100 % de cancéreux. D'autres lignées ont donné aussi des proportions caractéristiques, mais différentes. De plus, la localisation paraît variable à l'intérieur de la lignée.

L'étude de *Drosophila melanogaster* (mouche du vinaigre) apporte également des renseignements intéressants sur l'hérédité des tumeurs. Bridges, dès 1916, a signalé l'apparition dans une race d'une mutation provoquant la mort de la moitié des mâles. Cette mutation serait la conséquence d'un facteur « lethal 7 » situé dans le chromosome X.

Les mâles qui ont ce facteur meurent à l'état de larves envahies par des tumeurs mélaniques. Ces tumeurs sont nombreuses et forment des métastases. Des expériences de Stark semblent indiquer que la mort est due à une intoxication par ces néoplasmes. La tumeur peut être inoculée et se développe chez le sujet traité au point de l'inoculation.

Les mêmes lignées montrent souvent aussi une tumeur bénigne, aussi répandue dans les 2 sexes.

Stark a opéré des larves qui se transforment en mouches adultes saines, mais transmettent pourtant leur caractère pathologique à leurs descendants.

D'autres auteurs ont étudié la réceptivité de divers animaux aux greffes de tumeurs malignes.

Miss Lynch a ainsi trouvé que certaines lignées sont réceptives, d'autres réfractaires, et que le caractère se transmet.

Mais il importe de remarquer que la tumeur ne gagne pas le tissu de l'hôte. C'est toujours le même tissu initial qui se multiplie.

Des expériences analogues ont été faites plus récemment par M^{me} Dobrovolskaïa-Zavadskaïa, avec des résultats analogues.

On a retrouvé la même sensibilité héréditaire pour les tumeurs engendrées chez les souris par application de goudron, ou d'autres substances irritantes.

Nous allons reprendre l'examen de ces observations dans le chapitre suivant, où nous nous placerons au point de vue de la théorie mendélienne.

CHAPITRE V

Interprétation génétique

Nous avons vu au deuxième chapitre que, malgré les difficultés signalées, on est cependant parvenu à mettre en évidence chez l'homme la transmission directe ou indirecte, d'un grand nombre de caractères pathologiques.

Dans le cas des tumeurs, ces difficultés sont sensiblement accrues, et viennent rendre encore beaucoup plus délicate l'interprétation des résultats. Le public admet généralement l'hérédité du cancer, le plus souvent sans connaître les faits, qui, entre certaines limites, permettent de l'envisager, mais pour des raisons purement psychologiques et subjectives, parce que l'association de ces deux termes, Hérédité et Cancer, réalise un complexe lourd de mystère, qui frappe les imaginations, et assoupit les facultés critiques.

C'est là un état d'esprit contre lequel il importe de

réagir très énergiquement, car, comme le fait judicieusement remarquer le Pr. Roussy, « accepter l'hérédité du cancer, c'est s'incliner devant un mal inévitable, et saper à la base toutes les mesures de prophylaxie anticancéreuse ».

Accréditer cette notion parmi un public qui n'est déjà que trop enclin à la négligence, serait éliminer d'office un moyen de dépistage précoce, non seulement du cancer, mais de beaucoup d'autres affections chroniques, chez ceux qui ne sont pas encore acquis à la pratique des examens médicaux périodiques et complets.

Nous avons cité plus haut un certain nombre de statistiques, que leurs auteurs semblent trouver irréfutables. Hamonnet a déjà fait le procès des statistiques, montrant qu'il y a également des statistiques inverses. Brauwann, dans une analyse de 2.000 décès représentant l'expérience de la Washington Life Insurance Cy, montre que parmi 100 sujets qui avaient un carcinome dans l'histoire de leur famille, 1,79 % est mort de cancer, tandis que parmi 100 qui n'avaient pas de cancer dans leur familles, 3,45 % seraient morts de cancer. Cette statistique serait donc nettement défavorable à l'hérédité.

Collomb a observé 16 % de cas héréditaires, ce qui est un chiffre très fort.

De même, Wesselink donne un chiffre très élevé

pour le cancer du sein. Si l'on se rapporte aux statistiques générales de mortalité par cancer, le cancer du sein est représenté par un coefficient 1, le cancer de l'utérus par 2, et celui de l'estomac par 4.

On devrait donc admettre dans les familles analysées par Wesselink, l'existence d'influences spéciales portant ce coefficient à la valeur 8.

Les statistiques les meilleures ne sont au fond jamais très bonnes, car elles portent toujours sur un trop petit nombre d'individus, d'âges différents, et elles sont faites dans des conditions différentes. Et il serait des plus intéressant de tenter une contre-épreuve, et d'opposer à ces statistiques celle du pourcentage de parents cancéreux chez des malades quelconques.

L'argument tiré des statistiques perd une partie de sa valeur, étant donnée la grande fréquence du cancer, car on pourrait avoir quelquefois des coïncidences, au lieu de transmissions véritables.

L'étude des séries familiales serait plus convaincante, mais encore là, les adversaires de l'hérédité des cancers, peuvent invoquer la simple coïncidence.

D'ailleurs, si dans ces cas, on admet la transmission directe, on pourrait se demander pourquoi la règle n'est pas absolue.

C'est qu'en réalité, le problème est extrêmement complexe ; l'étiologie du cancer est encore pleine d'obscurités, mais tout laisse prévoir que celui-ci est la

résultante de processus divers, qui ne se déclanchent pas toujours simultanément.

La génétique expérimentale, avec le riche matériel d'observations qu'elle offre, va nous permettre de débrouiller un peu la question, et de concilier des faits d'allure contradictoire

Miss Slye conclut des croisements multiples qu'elle a faits, que le cancer se comporte comme un caractère récessif, l'absence de cancer étant dominante. Dans ses travaux, comme dans ceux de Miss Lynch, de Léo Loeb, de nombreux faits de détail ont montré que le caractère « cancer », ou son allélomorphe « non-cancer » étaient conditionnés par toute une série de facteurs. La précocité de l'affection, dans les lignées où elle a un caractère tout à fait grave, montre bien qu'il y a des facteurs d'intensité en jeu.

On a reconnu dans certains cas que le cancer des souris est sex-linked ; il y aurait donc un facteur sex-linked parmi les multiples facteurs qui le déterminent.

On doit prendre ces faits expérimentaux en considération, et distinguer dans l'hérédité cancéreuse deux modalités :

1° Hérédité directe : transmission des parents aux enfants de la cause de la maladie.

2° Hérédité de prédisposition ; transmission d'un état défini des humeurs de l'organisme ou de ses cellules, qui permettra un développement ultérieur de

la tumeur, dont le déterminisme nous échappe encore.

On a rapporté plus haut 3 cas d'hérédité directe dans lesquels, la femme, pendant la grossesse, a un cancer en évolution, les agents pathogènes passent à travers le filtre placentaire, et l'enfant, quelques mois après, meurt du cancer. Il est intéressant de signaler à ce propos, que Mademoiselle Mendeleef a constaté chez la souris, qu'un principe physico-chimique, isolable, du cancer, est effectivement transmis aux embryons, même lorsqu'il y a régression temporaire de la tumeur maternelle sous l'influence de la grossesse.

Mais ces cas d'hérédité indiscutable, à évolution rapide, sont rares, et dans la plus part des cas on ne peut guère parler que d'une hérédité de prédisposition, qui se manifestera ou ne se manifestera pas suivant les circonstances, mais dont les résultats de la génétique permettent de comprendre l'influence latente.

Vigne, qui s'est prononcé en faveur de cette hérédité de prédisposition, déclare qu'il ne peut encore actuellement appliquer au cas de l'homme les conclusions de Maud Slye, ceci parce qu'elle a croisé des individus consanguins. Il est cependant infiniment probable qu'elle aboutirait aux mêmes conclusions pour l'homme, si les conditions de reproduction étaient les mêmes. Miss Slye considère le facteur « cancer » comme récessif, et l'union consanguine a pour effet d'augmenter considérablement les probabilités de

formation des homozygotes récessifs, comme nous l'avons déjà vu.

Chez l'homme, l'union consanguine étant extrêmement rare, et le nombre des facteurs constituant le génotype pratiquement infini, il est extrêmement difficile de savoir comment se comportera chez lui un caractère récessif, et comment il sera transmis à la descendance, puisque le caractère essentiel du facteur récessif est de ne pas se manifester chez les hybrides.

Maud Slye, en croisant des hybrides avec des individus porteurs du caractère dominant « non-cancer », a réussi à éviter la maladie pendant 25 générations successives, et à la faire réapparaître immanquablement, en croisant la descendance hybride avec un individu porteur du caractère récessif « cancer ».

On comprend ainsi que le caractère « cancer » puisse rester potentiellement présent à travers les générations, et réapparaître ensuite, au hasard des croisements.

De plus, étant donné le nombre des facteurs que l'on soupçonne participer à la réalisation du caractère « cancer », ou « non-cancer », la prédisposition cancéreuse n'est peut être pas la même chez tous les individus renfermant le caractère « cancer » à l'état latent.

D'ailleurs, il n'y a pas un cancer, mais toute une série de cancers.

Deux individus cancéreux pourront donc transmettre à leurs enfants des tendances différentes, qui pourront rester à l'état hybride, et ne jamais entraîner l'apparition d'une tumeur vraie.

On peut donc dire que, si comme tout autre caractère, le cancer suit chez l'homme les règles de l'hérédité mendélienne, il ne se manifeste pas toujours. Un fils de cancéreux ne deviendra pas inévitablement cancéreux, et un individu qui ne se connaît aucun ascendant cancéreux, a sensiblement autant de chances d'être atteint.

Nous sommes donc très loin de l'opinion de Wachtel, qui, par une généralisation trop hâtive des lois de Mendel, avait conclu qu'il faudrait empêcher les cancéreux de procréer.

Conclusions

1° Les notions anciennes sur l'hérédité ont été complètement transformées par les progrès récents de la génétique. Nous possédons actuellement des connaissances très approfondies sur un certain nombre de problèmes de la transmission héréditaire des caractères normaux et pathologiques.

2° L'application des données de l'hérédité mendélienne à l'homme rencontre de très grandes difficultés (un petit nombre des descendants, longueur relative de la vie, incertitude de la paternité, etc.), sans compter celles qui sont la conséquence de l'ignorance de la nature intime de la plupart des maladies, en particulier du cancer.

3° Les observations familiales et les statistiques concernant la transmissibilité héréditaire du cancer humain montrent quelques cas incontestables de tumeurs malignes héréditaires, à côté des cas où l'hérédité ne jouait manifestement pas.

4° L'observation de lignées d'animaux cancéreux aboutit à un résultat sensiblement identique : certains

cancers sont hérités selon le mode mendélien, d'autres ne font pas partie du patrimoine héréditaire.

5° L'analyse génétique des cas de cancer héréditaire montre que leur transmission dépend de multiples facteurs, tous récessifs. Autrement dit, le descendant de parents cancéreux, ne sera atteint lui-même de tumeur maligne que s'il réunit ces facteurs en couples allélomorphes.

6° Bien qu'on soit obligé d'admettre l'hérédité de certains cancers, au point de vue pratique le problème reste inchangé : les enfants de cancéreux ne deviennent pas forcément des cancéreux et les descendants des non-cancéreux peuvent fort bien réunir les facteurs héréditaires nécessaires à la production d'une tumeur maligne. D'ailleurs, les faits désignés sous le nom de cancer sont très complexes et doivent comprendre des processus disparates, les uns héréditaires, les autres acquis.

Vu :
Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu :
Le Professeur, Président de thèse,
Ch. ACHARD.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

Bibliographie

Auvray. — *Bulletin Académie Médecine*, 1927, XCVII, 420, 441.

Broca. — *Traité des tumeurs*, Paris, 1866.

Borrel. — *Cité par Homonnet*.

Brocq et Giet. — *Journal Médical Français*, 1926, XV, 351

Collomb. — *De l'hérédité cancéreuse*, Thèse, Lyon, 1910.

Dustin. — *Bruxelles Médical*, n° 19, 1924.

Ducuing. — *Précis de cancérologie*, Paris, 1932.

Friedreich. — *Deuts. Med. Woch.*, 1892.

Farabee. — *Papers Peabody Mus. Americ. Archeol. a, Ethnol. Harvard Univ.*, 1905, II.

Guyénot. — *L'hérédité*, Paris, 1931.

Hamonnet. — *Examen critique des arguments de l'hérédité du cancer*. Thèse, Bordeaux, 1909.

Lebert. — *Traité des maladies cancéreuses*, Paris, 1851.

Letulle. — *Presse Médicale*, 20 septembre 1924.

Loeb. — *Amer. Nat.* 1921, LV, 510:

— *Eugenics, Genetics and the Family*, 1923, I, 182.

Lynch. — *Verh. V. Internat. Kongr. Vererb.* 1928, II, 1074

Manson. — *Observations on Human Heredity*, Londres, 1928.

Mendel. — *Verh. Naturf. Vereins in Bruün.* 1865, X.

- Mendeleef.** — *C.R. Société Biologie*, 1932, CIX, 573.
- Oguma et Kihara.** — *Cité d'après Guyénot.*
- Painter.** — *Amer. Nat.* 1925, LIX, 385.
- Pearl.** — *Inter clinics*, 1928, III, 57.
- Roussy.** — *L'état actuel de la question du cancer*, Paris, 1924.
- Roussy.** — *In nouveau traité de Méd.* de Roger, Vidal et Teissier, XII.
- Slye.** — *Journal cancer Research*, 1926, X, 15.
— *Paris Médical*, 20 mars 1926.
- Stark.** — *Journal Expériences Zoologiques*, 1915, XXVII, 275.
- Strong.** — *Amer Nat.* 1926, LX, 201.
- Tysser.** — *Journal of. Med. Research*, 1909, XXI, 34.
- Vignes.** — *Presse Médicale*, 29 septembre 1924.
- Wassink et Wassink van Raamsdonk.** — *Les néoplasmes* 1923, II, 145.
- Williams.** — *The natural history of cancer*, Londres, 1908.
- Wachtel.** — *Bull. Ass. Fran. pour l'étude du cancer*, 1924, XIII, 219.
-

Imprimerie F. BOISSEAU, 34, rue du Taur. — Toulouse

